

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 1 4 A			
	1 2 0			
A 6 1 K 31/395	A B G			
31/435	A A G			
	A A H			

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-162208	(71) 出願人	000149435 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(22) 出願日	平成6年(1994)7月14日	(72) 発明者	渡谷 直広 徳島県板野郡松茂町満穂字満穂開拓96-1
(31) 優先権主張番号	特願平6-43754	(72) 発明者	河村 健一 徳島県板野郡松茂町満穂字満穂開拓96-1
(32) 優先日	平6(1994)3月15日	(72) 発明者	橋本 謙治 徳島県鳴門市撫養町北浜字宮の東7番地の8
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 浅村 皓 (外3名)

(54) 【発明の名称】 ナフチリジン及びピリドピラジン誘導体

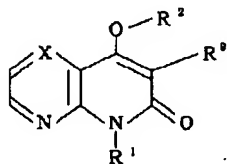
(57) 【要約】

る。

【目的】 抗炎症作用、免疫調節作用、鎮痛作用、解熱作用、抗アレルギー作用、抗うつ作用等を有する新規化合物の提供。

【構成】 一般式

【化1】



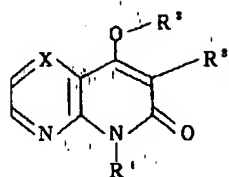
〔式中、R¹ は低級アルキルなどを、R² は低級アルカノイル基などを示し、R³ は、置換基を有してもよいフェニルチオ基などを、またXはCH又はNを示す。〕で表されるナフチリジン及びピリドピラジン誘導体により達成される。

【効果】 免疫調節剤、消炎・鎮痛解熱剤、抗アレルギー剤、抗うつ剤として慢性関節リウマチ、腎炎、中枢性疾患、喘息、乾癬などの治療及び予防に有効に利用でき

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】

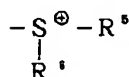


〔式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる基を有することのあるフェニル基を、 R^2 は水素原子、低級アルカノイル基又は電子対“ $-$ ”を示し、 R^3 は、 R^2 が水素原子又は低級アルカノイル基である場合には、基 $-S(O)_n$ 、 R^4 (式中、 R^4 は低級アルキル基又はフェニル基を、 n は0又は1を示す)を、 R^2 が電子対“ $-$ ”の場合は、基

【化2】

(式中、Phはフェニル基を求む)、基

【化3】



〔式中、 R^5 及び R^6 は同一又は異なって低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、ジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル基又は置換基としてヒドロキシ基、低級アルカノイルアミノ基、カルボキシ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1~2個を有することのあるフェニル基を示すか、あるいは互いに結合してS原子を含む複素環を形成し、該複素環は低級アルキル基、低級アルコキシ基又はオキシ基で置換されていてもよい)又は1-ピリジニオ基を示し、XはCH又はNを示す。〕で表されるナフチリジン及びピリドピラジン誘導体。

【請求項2】 R^1 が低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる基を有することのあるフェニル基で、 R^2 が低級アルカノイル基又は電子対“ $-$ ”であり、XがCHである請求項1記載のナフチリジン誘導体。

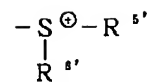
【請求項3】 R^2 が電子対“ $-$ ”である請求項2記載のナフチリジン及びピリドピラジン誘導体。

【請求項4】 R^3 が基

【化4】

(式中、Phはフェニル基を求む)、基

【化5】



〔式中、 R^5 及び R^6 は同一又は異なって低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又はフェニル基を示す)、1-テトラヒドロチオフェニオ基又は1-テトラヒドロチオピラニオ基である請求項3記載のナフチリジン及びピリドピラジン誘導体。

【請求項5】 R^1 が置換基としてハロゲン原子、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる基を有することのあるフェニル基であり、 R^3 が基

【化6】

(式中、Phはフェニル基を求む)である請求項4記載のナフチリジン及びピリドピラジン誘導体。

【請求項6】 R^1 がフェニル基、3-クロロフェニル基、3-メトキシカルボニルフェニル基又は3-ニトロフェニル基である請求項5記載のナフチリジン及びピリドピラジン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

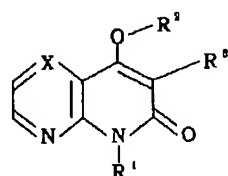
【産業上の利用分野】本発明は、新規なナフチリジン及びピリドピラジン誘導体に関する。

【従来の技術】本発明のナフチリジン及びピリドピラジン誘導体は文献未載の新規化合物である。

【発明が解決しようとする課題】本発明は後記するように医薬品として有用な化合物の提供を目的とする。

【課題を解決するための手段】本発明によれば下記一般式(1)

【化7】



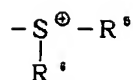
(1)

〔式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる基を有することのあるフェニル基を、 R^2 は水素原子、低級アルカノイル基又は電子対“ $-$ ”を示し、 R^3 は、 R^2 が水素原子又は低級アルカノイル基である場合には、基 $-S(O)_n$ 、 R^4 (式中、 R^4 は低級アルキル基又はフェニル基を、 n は0又は1を示す)を、 R^2 が電子対“ $-$ ”の場合は、基

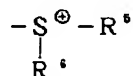
【化8】

(式中、Phはフェニル基を求む)、基

【化9】



(式中、 R^5 及び R^6 は同一又は異なって低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、ジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル基又は置換基としてヒドロキシル基、低級アルカノイルアミノ基、カルボキシル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～2個を有することのあるフェニル基を示すか、あるいは互いに結合してS原子を含む複素環を形成し、該複素環は低級アルキル基、低級アルコキシ基又はオキシ基で置換されていてもよい) 又は1-ピリジニオ基を示し、XはCH又はNを示す。) で表されるナフチリジンおよびピリドピラジン誘導体が提供される。上記一般式(1)で表される本発明化合物のうち、好ましいものとしては R^1 がハロゲン原子で置換されたフェニル基である化合物を示すことができ、なかでも R^1 が3-クロロフェニル基である化合物はより好ましい。とりわけ、 R^2 が電子対“-”であって、 R^3 が基【化10】



であって、かつ R^5 及び R^6 は同一又は異なって低級アルキル基であるものは特に好ましく、その具体例として R^5 及び R^6 がメチル基である化合物を挙げることができる。

【0002】上記一般式(1)において示される各置換基としては、具体的にはそれぞれ以下の各基を例示できる。即ち、低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。低級アルカノイル基としては、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピパロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル基等を例示できる。フェニル低級アルキル基としては、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル基等も例示できる。

【0003】カルボキシ低級アルキル基としては、例えばカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル基等を例示できる。ヒドロキシ低級アルキル基としては、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル基等を例示できる。低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボ

ニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等を例示できる。低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、例えばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、2-メトキシカルボニルエチル、3-メトキシカルボニルプロピル、4-メトキシカルボニルブチル、5-メトキシカルボニルペンチル、6-メトキシカルボニルヘキシル、2-ブトキシカルボニルエチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル基等を例示できる。低級アルコキシホスホリル低級アルキル基としては、例えばジメトキシホスホリルメチル、ジエトキシホスホリルメチル、ジプロポキシホスホリルメチル、ジイソプロポキシホスホリルメチル、ジブトキシホスホリルメチル、ジペンチルオキシホスホリルメチル、ジヘキシルオキシホスホリルメチル、2-(ジメトキシホスホリル)エチル、2-(ジエトキシホスホリル)エチル、3-(ジエトキシホスホリル)プロピル基等を例示できる。

【0004】低級アルカノイルアミノ基としては、例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、バレリルアミノ、ピパロイルアミノ、ヘキサノイルアミノ、ヘプタノイルアミノ基等を例示できる。また、置換基 R^1 のうち、置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる基を有することのあるフェニル基としては、フェニル基に加えて、例えば2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3,4,5-トリクロロフェニル、4-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,4,5-トリメチルフェニル、4-エチルフェニル、4-プロピルフェニル、4-ブチルフェニル、4-ペンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、4-イソプロピルフェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、3-メトキシカルボニルフェニル、4-メトキシカルボニルフェニル、4-エトキシカルボニルフェニル、4-プロポキシカルボニルフェニル、4-ブトキシカルボニルフェニル、4-ペンチルオキシカルボニルフェニル、4-ヘキシルオキシカルボニルフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2,4-ジニトロフェニル、3,5-ジニトロフェニル、2,4,6-トリニトロフェニル基等を例示できる。

【0005】置換基 R^5 及び R^6 のうち、置換基として

ヒドロキシル基、低級アルカノイルアミノ基、カルボキシ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～2個を有することのあるフェニル基としては、フェニル基に加えて、例えば2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3, 4-ジヒドロキシフェニル、2-アセチルアミノフェニル、3-アセチルアミノフェニル、4-アセチルアミノフェニル、4-プロピオニルアミノフェニル、4-ブチリルアミノフェニル、4-パレリルアミノフェニル、4-ピバロイルアミノフェニル、4-ヘキサノイルアミノフェニル、4-ヘプタノイルアミノフェニル、2-カルボキシフェニル、3-カルボキシフェニル、4-カルボキシフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 5-ジクロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、3-カルボキシ-4-クロロフェニル、3-カルボキシ-4-ヒドロキシフェニル、3-クロロ-4-カルボキシフェニル、3-ヒドロキシ-4-カルボキシフェニル等を例示できる。更に、置換基 R^5 及び R^6

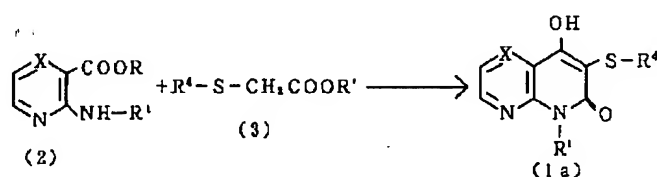
が互いに結合して形成する、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はオキソ基で置換されていてもよいS原子を含む複素環としては、テトラヒドロチオフェン、3-オキソテトラヒドロチオフェン、2-メチルテトラヒドロチオフェン、1, 4-ジチアン、1, 4-オキサチアン、テトラヒドロチオピラン、4, 4-ジメトキシテトラヒドロチオピラン、3-メチルテトラヒドロチオフェン、1, 3-ジチアン、1, 3-オキサチアン、1, 3-ジチオラン、1, 3-オキサチオラン、4-オキソテトラヒドロチオピラン、3, 3-ジメトキシテトラヒドロチオピラン等を例示できる。

【0006】上記一般式(1)で表される本発明のナフチリジン及びピリドピラジン誘導体は、優れた抗炎症作用、免疫調節作用、鎮痛作用、解熱作用、抗うつ作用、抗アレルギー作用等を有しており、免疫調節剤、消炎・鎮痛・解熱剤、抗アレルギー剤、抗うつ剤として、慢性関節リウマチ、腎炎、肝炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、アトピー性皮膚炎、腰痛症、喘息、中枢性疾患等の治療及び予防に有用である。

【0007】本発明の上記一般式(1)で表されるナフチリジン及びピリドピラジン誘導体は、各種の方法により製造できる。その具体例を下記反応工程式に示す。

【反応工程式-1】

【化11】



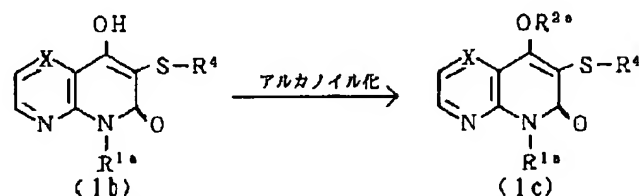
〔式中、 R^1 、 R^4 及びXは前記に同じ。 R 及び R' はそれぞれ低級アルキル基を示す。〕

即ち、一般式(2)で表わされる化合物に一般式(3)で表わされるアルキルチオ酢酸エステル誘導体を溶媒例えばベンゼン、トルエン、キシレン等を用い、塩基、例えばカリウム-t-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなど塩基の存在下で反応させ一般式(1a)で表わされる本願発明に係るナフチリジン及びピリドピラジン誘導体を製造する。一般式(3)

で表わされるアルキルチオ酢酸エステル誘導体の使用量は、一般式(2)で表わされる化合物に対して等モルないし、過剰量を用いればよい。また、塩基の使用量は一般式(2)で表わされる化合物に対し等モルないし過剰量を用いればよい。反応は80℃ないし溶媒の沸点付近の温度で1～20時間かけて行えばよい。

【0008】【反応工程式-2】

【化12】



〔式中、 R^4 及びXは前記に同じ。 R^{1a} は低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる基を有することのあるフェニル基を、 R^{2a} は低級アルカノイル基を示す。〕また、第4位の水酸基のアルカノイル

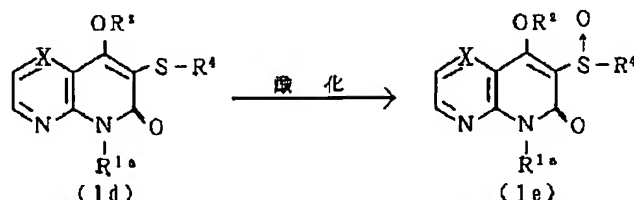
化反応は一般式(1b)で表わされる化合物を用いてアルカノイル化すればよい。即ち、上記反応工程式-2に示すアルカノイル化反応は、化合物(1b)を酸無水物中、100～200℃で約1～10時間処理することにより行われる。尚、上記酸無水物は溶媒を兼ねるので大

過剰量用いるのが一般的であり、また特に他の溶媒を必要としない。酸無水物の例としては、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水吉草酸、無水ヘキサン酸、

無水ヘプタン酸等を挙げることができる。

【0009】〔反応工程式-3〕

【化13】



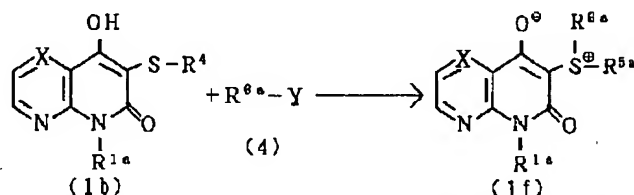
〔式中、R¹ᵃ、R² 及び R⁴ は前記に同じ。〕

第3位のチオ基の酸化は溶媒、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル等の存在下、酸化剤として、過酢酸、m-クロロ過安息香酸などの過酸類を一般式(1d)で表わされるナフチリジン又はピリド

ピラジン誘導体に対して等モルないし少過剰量用いて、0℃～室温で1～20時間かけ酸化すればよい。

【0010】〔反応工程式-4〕

【化14】



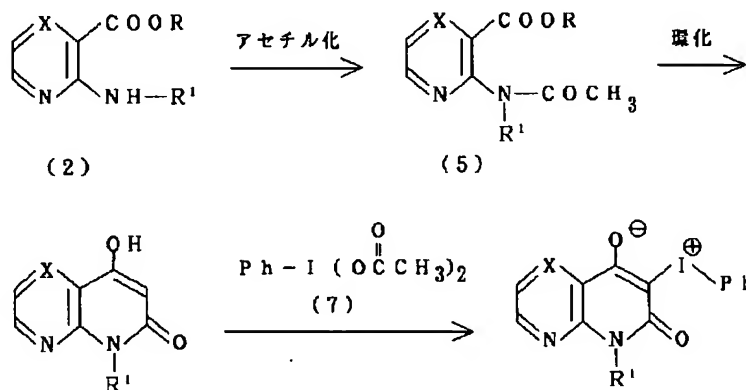
〔式中、R¹ᵃ、R⁴ 及び X は前記に同じ。R⁵ᵃはR⁴と同じで、R⁶ᵃは低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基を示し、Yはハロゲン原子を示す。〕

一般式(1f)で表わされるナフチリジン及びピリドピラジン誘導体は一般式(1b)で表わされる化合物に一般式(4)で表わされるハロゲン化合物を反応させることにより得られる。反応は、ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、テトラヒドロフラン(THF)などを溶媒として用い、一般式(1

b)で表わされる化合物と一般式(4)で表わされる化合物を塩基、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムの存在下、0℃～溶媒の沸点付近で10分～5時間反応させる。化合物(4)は化合物(1b)に対して1～3当量用いればよく、塩基は化合物(1b)に対して1～5当量、好ましくは1～2当量用いればよい。

【0011】〔反応工程式-5〕

【化15】



〔式中、R、R¹ 及び X は前記と同じ。〕上記反応工程式-5において、化合物(2)のアセチル化反応は、化合物(2)を過剰量の無水酢酸中、100℃～還流温度にて10～100時間処理することにより行われる。次に、アセトアミド誘導体(5)の環化反応は、トルエン、キシレン、メシチレン、クメン、シメン等の芳香族炭化水素系不活性溶媒中、カリウム-t-ブトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基の存在下、加熱すること

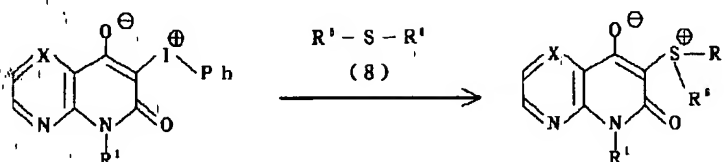
により実施される。上記塩基の使用量は、1～5倍モル量程度とするのがよく、加熱条件としては、100℃～還流温度で0.5～5時間程度の条件を採用し得る。続いて、上記で得られる化合物(6)を、アルカリ存在下、ヨードベンゼンジアセテートと反応させることにより、本発明化合物(1g)を得ることができる。該反応において、溶媒としては水を好適に使用でき、アルカリとしては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナト

リウム、炭酸水素カリウム等を例示できる。また、上記アルカリ及びヨードベンゼンジアセタートの使用量は、等モル～少過剰量とするのが好ましい。反応は、0℃～

室温付近の温度で約1～10時間を要して行われる。

【0012】〔反応工程式-6〕

【化16】

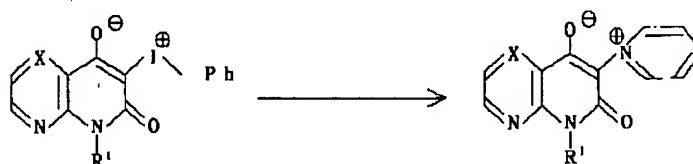


〔式中、R¹、R⁵、R⁶及びXは前記と同じ。〕
一般式(1g)で表される本発明化合物は、チオエーテル誘導体(8)と反応することにより本発明化合物(1h)に変換される。該反応は、メタノール、エタノール等の低級アルコールを溶媒に用い、p-トルエンスルホン酸、酢酸等の酸触媒を適量添加して行われる。チオエ

ーテル誘導体(8)^(1h)の使用量は、化合物(1g)に対して1～10倍モル量とするのがよく、反応は室温～還流温度にて10分～24時間程度で完了する。

〔反応工程式-7〕

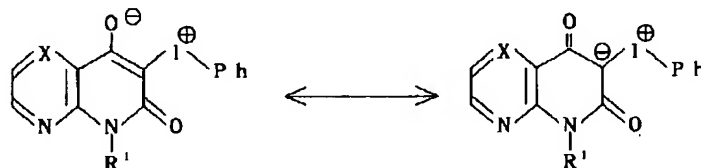
【化17】



〔式中、R¹、R⁵、R⁶及びXは前記と同じ。〕
上記化合物(1g)の化合物(1i)への変換反応は、上記反応工程式-6の反応で用いるチオエーテル誘導体(8)の代わりにピリジンを用いることにより行われる。その他の条件、例えば溶媒、酸触媒、反応温度、反

応時間等は、上記反応工程式-6に示したものと同様の条件が採用される。尚、本発明化合物(1g)は、下記に示す共鳴構造をとると考えられ、下記のいずれの構造式でも表し得る。

【化18】

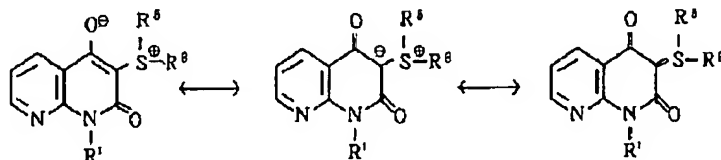


(1g)

【0013】また、本発明化合物(1h)は、下記に示す共鳴構造をとると考えられ、下記のいずれの構造式で

も表し得る。

【化19】



(1h)

【0014】上記各反応工程式に示した各工程における目的化合物は、通常分離手段により容易に単離、精製できる。該手段としては例えば吸着クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等が例示できる。尚、本発明化合物の一部には、硫黄原子又は炭素原子を不斉中心とする光学異性体が存在するものがあり、本発明は当然ラセミ体、光学活性体の両方を包含する。上記光学異性体は、慣用の分割法、例えば光学分割剤を使用する方法等で分離すること

ができる。

【0015】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。尚、第1表に、下記実施例で得られた化合物の構造、融点及び¹H-NMRスペクトルデータを記載する。また、実施例6及び実施例28の化合物については、¹³C-NMRスペクトルデータの一部も併記する。尚、¹H-NMRスペクトル及び¹³C-NMRスペクトルは、内部基準としてTMSを用いて測定し、溶媒は特に明記していないも

のについては全て重クロロホルムを用いた。

【0016】実施例1 1-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチルチオ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) オンの製造

2-(3-クロロアニリノ)ニコチン酸メチル10g及びメチルチオ酢酸エチル15gをキシレン200mlに溶解し、カリウム-*t*-ブトキシド10.7gを室温で加え、そのまま10分攪拌した後、130℃で1晩加熱攪拌した。反応終了後放冷し、水150mlを加えて水層を分取し、これをジエチルエーテルで洗浄(50ml×2回)した。水層をクエン酸水溶液で中和し、析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄して目的化合物8.0gを得た。

実施例2~8…実施例1と同様の操作をくり返し、第1表に示した本発明に係る化合物2~8を得た。

【0017】実施例9 4-アセトキシ-1-(3-クロロフェニル)-3-メチルチオ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) オンの製造

実施例1で得られた化合物1.0gを無水酢酸10mlに溶解し、150℃で3時間加熱攪拌した。無水酢酸を減圧留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、重曹水(50ml×3回)及び水(50ml×2回)で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られる結晶を*n*-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルで洗浄して目的化合物1.0gを得た。

実施例10~14…実施例9と同様の操作をくり返し、第1表に示した本発明に係る化合物10~14を得た。

【0018】実施例15 1-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチルスルフィニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) オンの製造

実施例1で得られた化合物640mg及び酢酸10mlをジクロロメタン10mlに溶解し、室温下30%過酸化水素水300mgを滴下し、室温で1晩攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン50mlに溶かし水で洗浄(50ml×4回)した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られる結晶を*n*-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルで洗浄して目的化合物610mgを得た。

実施例16…実施例9と同様の操作をくり返し、第1表に示す本願発明に係る化合物16を得た。

【0019】実施例17 1-(3-クロロフェニル)-3-(ジメチルスルホニオ)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン-4-オラートの製造

実施例1で得られた化合物1.0gをDMF15mlに溶解し、室温下、60%水素化ナトリウム160mgを加え、10分間攪拌した。次にヨウ化メチル550mgを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合液に水50mlを加え、クエン酸水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で洗浄(50ml×4回)し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮し

た。得られる結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して、目的化合物890mgを得た。

実施例18 1-(3-クロロフェニル)-3-(エチルメチルスルホニオ)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン-4-オラートの製造

実施例1で得られた化合物及びヨウ化エチルを用い、実施例17と同様にして目的化合物を得た。また、実施例2で得られた化合物及びヨウ化メチルを用いても、まったく同一の化合物が得られた。

実施例19~31…実施例17と同様の操作をくり返し、第1表に示す本願発明に係る化合物19~31を得た。

【0020】実施例32 1-(3-クロロフェニル)-3-(フェニルヨードニウム)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン-4-オラートの製造

2-(3-クロロフェニルアミノ)ニコチン酸メチル25gを無水酢酸200mlに溶解し、160℃で48時間攪拌した。反応終了後、無水酢酸を減圧留去し、残渣をジエチルエーテル400mlに溶解し、飽和重曹水で2回、次いで水で1回洗浄した。次に、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した油状の2-[*N*-アセチル-*N*-(3-クロロフェニル)アミノ]ニコチン酸メチル22.5gを得た。

¹H-NMR (δ : ppm) ; 2.05 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.22-7.56 (5H, m), 8.24 (1H, dd, J=2.0, 7.8), 8.57 (1H, dd, J=2.0, 4.8)

[CDCl₃]

上記で得られた化合物22.5gをキシレン300mlに溶解し、カリウム-*t*-ブトキシド21.3gを室温で加え、150℃で2時間攪拌した。放冷後、水250mlで抽出し、水層にクエン酸水溶液を加えてpH3とした。析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄して1-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オンの結晶20.5gを得た。

¹H-NMR (δ : ppm) ; 5.94 (1H, s), 7.22-7.55 (5H, m), 8.27 (1H, dd, J=1.6, 7.9), 8.43 (1H, dd, J=1.6, 4.6), 12.05 (1H, brs)

[DMSO-*d*₆]

炭酸ナトリウム5.3gを水400mlに溶解し、この水溶液に上記で得られた化合物13.6gを溶かし、室温下ヨードベンゼンジアセテート16.6gを加え、3時間攪拌した。反応終了後、析出した結晶を濾取し、水で洗浄した後、80℃で24時間減圧乾燥して目的化合物の結晶21.6gを得た。

実施例33~40…実施例32と同様の操作を繰り返し、第1表に示した本発明に係る化合物33~40を得た。

【0021】実施例41 1-(3-クロロフェニル)-3-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-チオフェ

ニオ) - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン-4-オラートの製造

実施例32で得られた化合物1. 5gをメタノール20mlに溶解し、テトラヒドロチオフェン1. 5ml及びパラトルエンスルホン酸100mgを室温に加え、この混合物を50℃で1時間攪拌した。反応終了後、メタノールを減圧留去し、残渣に水30mlを加え、クロロホルムで抽出(30ml×3回)した。クロロホルム層を集め、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。クロロホルムを減圧留去し、得られる結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して、目的化合物0. 93gを得た。

実施例42～86…実施例41と同様の操作を繰り返し、第1表に示した本発明に係る化合物42～86を得た。

【0022】実施例87. 1-フェニル-3-(1-ピ

リジニオ) - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン-4-オラートの製造

実施例33で得られた化合物2. 0gをメタノール10mlに溶解し、ピリジン5ml及び酢酸5mlを室温に加え、この混合物を100℃で1晩攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣に水50mlを加え、クロロホルムで抽出(30ml×3回)した。クロロホルム層を集め、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。クロロホルムを減圧留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液…クロロホルム:メタノール=10:1)で精製して、目的化合物の淡黄色結晶230mgを得た。

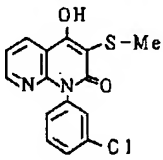
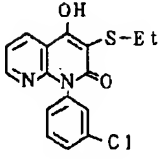
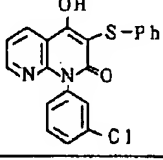
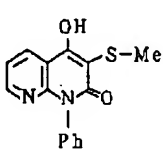
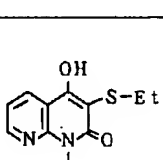
実施例88…実施例87と同様の操作を繰り返し、第1表に示した本発明に係る化合物88を得た。

【0023】

【表1】

第 1 表

Me=メチル基, Et=エチル基, n-Pr=n-プロピル基, n-Bu=n-ブチル基, Ac=アセチル基, Ph=フェニル基

化合物	構 造	質量(%)	N M R (δ: ppm)
1		189 191	2.41(3H, s), 7.18-7.51(5H, m), 7.87(1H, s), 8.32(1H, dd, J=2.0, 7.9), 8.49(1H, dd, J=2.0, 4.6)
2		204 206	1.27(3H, t, J=7.4), 2.92(2H, q, J= 7.4), 7.17-7.52(5H, m), 7.92 (1H, brs), 8.32(1H, dd, J=2.0, 7.9), 8.50(1H, dd, J=2.0, 4.9)
3		211 212	7.19-7.55(10H, m), 8.01(1H, brs) 8.36(1H, dd, J=1.7, 7.9), 8.53 (1H, dd, J=1.7, 4.7)
4		235 237	2.41(3H, s), 7.19(1H, dd, J=4.5, 7.9), 7.26-7.30(2H, m), 7.44- 7.58(3H, m), 7.89(1H, s), 8.31 (1H, dd, J=2.0, 7.9), 8.49(1H, dd, J=2.0, 4.5)
5		185 186	1.27(3H, t, J=7.3), 2.93(2H, q, J= 7.3), 7.19(1H, dd, J=5.0, 7.9), 7.26-7.29(2H, m), 7.44-7.58(3H, m), 7.89(1H, s), 8.31(1H, dd, J= 2.0, 7.9), 8.50(1H, dd, J=2.0, 5.0)

【0024】

【表2】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基, Et=エチル基, n-Pr=n-プロピル基, n-Bu=n-ブチル基, Ac=アセチル基, Ph=フェニル基

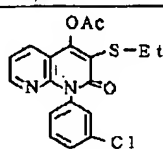
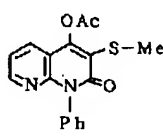
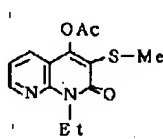
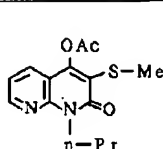
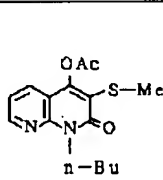
化合物	構造	測定(℃)	N M R (δ: ppm)
6		9 2 1 9 3	(¹ H-NMR) 1.34(3H, t, J=6.9), 2.40(3H, s), 4.59(2H, q, J=6.9), 7.20(1H, dd, J=4.7, 7.9) 7.95(1H, brs), 8.27 (1H, dd, J=2.0, 7.9), 8.65(1H, dd, J=2.0, 4.7). ----- (¹³ C-NMR) 16.9(Me-S-), 105.8(C-3), 148.8 (C-4), 161.4(C-2)
7		7 3 1 7 5	1.00(3H, t, J=7.3), 1.69-1.83 (2H, m), 2.39(3H, s), 4.45(2H, t, J=7.6), 7.19(1H, dd, J=4.6, 7.9), 7.72(1H, brs), 8.26(1H, dd, J= 2.0, 7.9), 8.64(1H, dd, J=2.0, 4.6)
8		6 9 1 7 0	0.97(3H, t, J=7.3), 1.37-1.50 (2H, m), 1.65-1.77(2H, m), 2.39 (3H, s), 4.51(2H, t, J=7.6), 7.18 (1H, dd, J=4.9, 7.9), 7.70(1H, s), 8.26(1H, dd, J=2.0, 7.9), 8.64(1H, dd, J=2.0, 4.9)
9		1 4 9 1 1 5 0	2.51(3H, s), 2.53(3H, s), 7.19- 7.55(5H, m), 7.93(1H, dd, J=2.0, 7.9), 8.46(1H, dd, J=2.0, 4.8)

【0025】

【表3】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基, Et=エチル基, n-Pr=n-プロピル基, n-Bu=n-ブチル基, Ac=アセチル基, Ph=フェニル基

実験例	構 造	融点(℃)	N M R (δ: ppm)
10		135 ? 136	1.24(3H, t, J=7.6), 2.53(3H, s), 3.11(2H, q, J=7.6), 7.19-7.51 (5H, m), 7.92(1H, dd, J=2.0, 7.9), 8.45(1H, dd, J=2.0, 4.8)
11		225 ? 226	2.51(3H, s), 2.52(3H, s), 7.18 (1H, dd, J=4.5, 7.9), 7.26-7.32 (2H, m), 7.50-7.61(3H, m), 7.93 (1H, dd, J=2.0, 7.9), 8.45(1H, dd, J=2.0, 4.5)
12		121 ? 123	1.35(3H, t, J=6.9), 2.49(3H, s), 2.50(3H, s), 4.61(2H, q, J=6.9), 7.20(1H, dd, J=5.0, 7.9), 7.88 (1H, dd, J=1.7, 7.9), 8.63(1H, dd, J=1.7, 5.0)
13		99 ? 100	1.03(3H, t, J=7.6), 1.71-1.83 (2H, m), 2.47(3H, s), 2.48(3H, s), 4.49(2H, t, J=7.6), 7.18(1H, dd, J=4.8, 7.9), 7.87(1H, dd, J=2.0, 7.9), 8.61(1H, dd, J=2.0, 4.6)
14		62 ? 63	0.98(3H, t, J=7.4), 1.41-1.52 (2H, m), 1.65-1.82(2H, m), 2.49 (3H, s), 4.54(2H, t, J=7.6), 7.18 (1H, dd, J=4.6, 7.9), 7.87(1H, dd, J=2.0, 7.9), 8.61(1H, dd, J=2.0, 4.6)

【表 4】

【0026】

第 1 表 (観音)

Me=メチル基, Et=エチル基, n-Pr=n-プロピル基, n-Bu=n-ブチル基, Ac=アセチル基, Ph=フェニル基

実験例	構 造	融点(℃)	N M R (1: ppm)
15		189 190	3.15(3H, s), 7.22(1H, dd, J=4.7, 7.9), 7.24-7.63(4H, m), 8.38(1H, dd, J=2.0, 7.9), 8.55(1H, dd, J=2.0, 4.7)
16		114 115	0.99(3H, t, J=7.4), 1.65-1.81(2H, m), 2.13(3H, s), 4.38(2H, t, J=7.4), 7.23(1H, dd, J=4.6, 7.9), 8.32(1H, dd, J=2.0, 7.9), 8.68(1H, dd, J=2.0, 4.6)
17		217 219	3.15(3H, s), 7.11(1H, dd, J=4.8, 7.8), 7.19-7.51(4H, m), 8.40(1H, dd, J=2.0, 4.8), 8.47(1H, dd, J=2.0, 7.8)
18		214 216	1.39(3H, t, J=7.6), 3.10(3H, s), 3.36-3.43(1H, m), 3.93-3.98(1H, m), 7.12(1H, dd, J=4.8, 7.9), 7.20-7.47(4H, m), 8.40(1H, dd, J=2.0, 4.8), 8.47(1H, dd, J=2.0, 7.9)
19		234 236	1.39(6H, t, J=7.4), 3.20-3.35(2H, m), 3.93-4.07(2H, m), 7.11(1H, dd, J=4.8, 7.6), 7.19-7.51(5H, m), 8.41(1H, dd, J=2.0, 4.8), 8.47(1H, dd, J=2.0, 7.6)

【0027】

【表5】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基, Et=エチル基, n-Pr=n-700基, n-Bu=n-700基, Ac=アセチル基, Ph=フェニル基

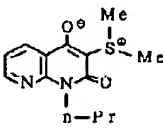
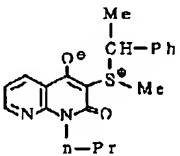
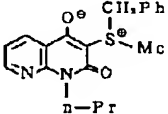
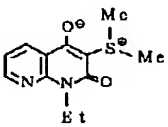
化合物	構造式	融点(℃)	N M R (δ: ppm)
20		183 185	2.98(3H, s), 4.68(1H, d, J=12.2), 5.18(1H, d, J=12.2), 7.12(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.15-7.52(9H, m), 8.40(1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.47 (1H, dd, J=2.0, 7.6)
21		264 265 (分解)	3.14(6H, s), 7.09(1H, dd, J=4.5, 7.4), 7.27-7.30(2H, m), 7.45- 7.57(3H, m), 8.40(1H, dd, J=2.0, 4.5), 8.47(1H, dd, J=2.0, 7.4)
22		241 242 (分解)	1.38(3H, t, J=7.3), 3.05(3H, s), 3.34-3.42(1H, m), 3.94-4.01(1H, m), 7.09(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.26-7.31(2H, m), 7.44-7.57(3H, m), 8.40(1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.48(1H, dd, J=2.0, 7.6)
23		248 245 (分解)	1.38(6H, t, J=7.6), 3.28(2H, dq, J=7.6, 11.9), 4.00(2H, dq, J=7.6, 11.9), 7.09(1H, dd, J=5.3, 8.2), 7.27-7.31(2H, m), 7.44-7.57(3H, m), 8.40(1H, dd, J=2.0, 5.3), 8.48(1H, dd, J=2.0, 8.2)
24		212 213	2.97(3H, s), 4.68(1H, d, J=12.4), 5.17(1H, d, J=12.4), 7.09(1H, dd, J=5.0, 7.9), 7.26-7.58(10H, m), 8.40(1H, dd, J=2.0, 5.0), 8.47 (1H, dd, J=2.0, 7.9)

【0028】

【表6】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基, Et=エチル基, n-Pr=n-プロピル基, n-Bu=n-ブチル基, Ac=アセチル基, Ph=フェニル基

実験例	構 造	融点(℃)	N M R (δ: ppm)
25		133 135	0.99(3H, t, J=7.4), 1.67-1.81 (2H, m), 3.15(3H, s), 4.32(2H, t, J=7.8), 7.08(1H, dd, J=4.8, 7.7), 8.41(1H, dd, J=2.0, 7.7), 8.54 (1H, dd, J=2.0, 4.8)
26		131 133	1.01(3H, t, J=7.4), 1.68(3H, d, J=7.4), 1.71-1.80(2H, m), 2.78 (3H, s), 4.36(2H, t, J=7.9), 5.69 (1H, q, J=7.4), 7.11(1H, dd, J=4.9, 7.9), 7.40-7.57(5H, m), 8.45(1H, dd, J=2.0, 7.9), 8.56 (1H, dd, J=2.0, 4.9)
27		148 150	0.98(3H, t, J=7.4), 1.67-1.81 (2H, m), 2.99(3H, s), 4.33(2H, t, J=7.6), 4.70(1H, d, J=12.2), 5.16(1H, d, J=12.2), 7.09(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.35-7.48(5H, m), 8.41(1H, dd, J=2.0, 7.6), 8.54 (1H, dd, J=2.0, 4.6)
28		147 148	(¹ H-NMR) 1.30(3H, t, J=7.0), 3.16(6H, s), 4.43(2H, q, J=7.0), 7.09(1H, dd, J=5.0, 7.6), 8.42(1H, dd, J=2.0, 7.6), 8.55(1H, dd, J=2.0, 5.0) ----- (¹³ C-NMR) 25.1(Me ₂ S-), 81.0(C-3), 151.0 (C-4), 174.7(C-2)

【表 7】

【0029】

第 1 表 (續)

Me=メチル基, Et=エチル基, n-Pr=n-プロピル基, n-Bu=n-ブチル基, Ac=アセチル基, Ph=フェニル基

化合物	構造	HA (°C)	NMR (δ: ppm)
29		144 145	0.97(3H, t, J=7.4), 1.35-1.50 (2H, m), 1.62-1.77(2H, m), 3.15 (6H, s), 4.35(2H, t, J=7.6), 7.08 (1H, dd, J=4.6, 7.6), 8.41(1H, dd, J=2.0, 7.6), 8.54(1H, dd, J=2.0, 4.6)
30		162 163	0.96(3H, t, J=7.4), 1.33-1.50 (2H, m), 1.61-1.75(2H, m), 2.99 (3H, s), 4.36(2H, t, J=7.6), 4.70 (1H, d, J=12.2), 5.11(1H, d, J= 12.2), 7.08(1H, dd, J=4.6, 7.9), 7.36-7.49(5H, m), 8.41(1H, dd, J=2.0, 7.9), 8.55(1H, dd, J=2.0, 4.6)
31		205 207	3.58(3H, s), 7.11(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.13-7.56(7H, m), 7.98 (2H, dd, J=1.7, 7.8), 8.39(1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.48(1H, dd, J=2.0, 7.6)

【0030】

【表8】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

実施例	構造	融点 (°C)	NMR (δ :ppm)
32		142 5 144	7.10(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.13-7.56(7H, m), 7.99 (2H, d, J=7.6), 8.37(1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.49(1H, dd, J=2.0, 7.6)
33		141 5 143	7.07(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.22(1H, d, J=7.3), 7.31- 7.56(6H, m), 8.01(2H, d, J =7.6), 8.39(1H, dd, J=2.0 , 4.6), 8.49(1H, dd, J=2.0 , 7.6)
34		133 5 135	0.91(3H, t, J=7.5), 1.45- 1.61(2H, m), 4.20(2H, t, J =7.6), 7.04(1H, dd, J=4.6 , 7.6), 7.32-7.50(3H, m), 7.94(2H, d, J=8.5), 8.38 (1H, dd, J=2.0, 7.6), 8.47 (1H, dd, J=2.0, 4.6)
35		109 5 111 (分解)	3.55(3H, s), 7.35-7.58(3 H, m), 7.87(2H, d, J=7.4), 8.42(1H, d, J=2.1), 8.57 (1H, d, J=2.1) [DMSO-d ₆]

【0031】

【表 9】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

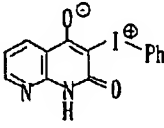
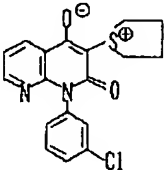
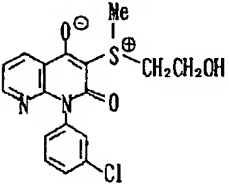
実施例	構 造	融 点 (°C)	N M R (δ : ppm)
36		159 161 (98)	0.87(3H, t, J=7.4), 1.51-1.69(2H, m), 4.22(2H, t, J=7.4), 7.35-7.55(3H, m), 7.86(2H, d, J=8.3), 8.43(1H, d, J=2.2), 8.58(1H, d, J=2.2) [DMSO-d ₆]
37		149 151	7.15(1H, dd, J=4.9, 7.9), 7.36-7.70(5H, m), 8.03(2H, d, J=8.4), 8.13(1H, s), 8.29(1H, dd, J=2.0, 7.9), 8.36(1H, dd, J=2.0, 4.9), 8.53(1H, d, J=7.4)
38		154 156	3.86(3H, s), 7.18(1H, dd, J=4.8, 7.6), 7.40-7.68(5H, m), 7.74(1H, s), 7.88(2H, d, J=8.2), 7.99(1H, d, J=7.8), 8.32(1H, d, J=4.8), 8.35(1H, d, J=7.6) [DMSO-d ₆]
39		162 164	2.33(3H, s), 6.91-6.97(2H, m), 7.10-7.21(2H, m), 7.27-7.55(4H, m), 7.86(2H, d, J=8.4), 8.25-8.34(2H, m) [DMSO-d ₆]

【0032】

【表10】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

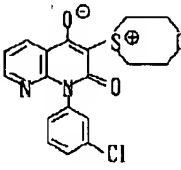
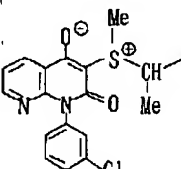
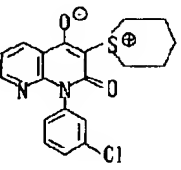
実施例	構 造	融 点 (°C)	N M R (δ : ppm)
40		268) 271 (分解)	7.17(1H, dd, J=4.8, 7.6), 7.41-7.60(3H, m), 7.89(2 H, d, J=8.2), 8.29(1H, dd, J=1.8, 7.6), 8.50(1H, dd, J=1.8, 4.8), 11.13(1H, s) [DMSO-d ₆]
41		212) 214	2.01-2.19(2H, m), 2.75- 2.89(2H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.75-3.89(2H, m) 7.10(1H, dd, J=4.6, 7.6) 7.18-7.48(4H, m), 8.39 (1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.46 (1H, dd, J=2.0, 7.6)
42		192) 194	3.19(3H, s), 3.51-3.70 (1H, m), 3.81-3.99(3H, m) 4.85(1H, brs), 7.11(1H, dd, J=4.9, 7.6), 7.15-7.5 2(4H, m), 8.35-8.45(2H, m)

【表 1-1】

【0033】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

実施例	構 造	融 点 (°C)	N M R (δ:ppm)
43		250 5 252 (分解)	2.86(2H, d, J=12.5), 3.85 (2H, dd, J=12.5, 12.5), 4.37(2H, d, J=13.5), 4.95 (2H, dd, J=12.5, 13.5), 7.11(1H, dd, J=4.6, 7.9), 7.17-7.50(4H, m), 8.40 (1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.47 (1H, dd, J=2.0, 7.9)
44		201 5 203	1.40(3H, d, J=6.9), 1.50 (3H, d, J=6.9), 3.10(3H, s) , 4.51-4.64(1H, m), 7.11 (1H, dd, J=4.9, 7.9), 7.15 -7.51(4H, m), 8.40(1H, dd , J=2.0, 4.9), 8.48(1H, dd , J=2.0, 7.9)
45		180 5 183	1.51-1.68(1H, m), 1.75- 1.98(3H, m), 2.21-2.33 (2H, m), 2.92-3.03(2H, m) , 4.61-4.80 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.15 -7.48(4H, m), 8.39(1H, dd , J=2.0, 4.6), 8.47(1H, dd , J=2.0, 7.6)

【0034】

【表 1 2】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

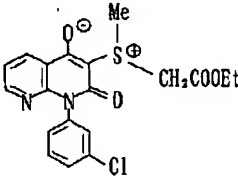
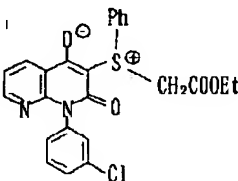
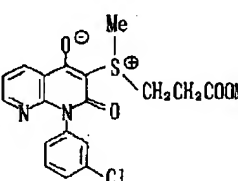
実施例	構造	融点 (°C)	NMR (δ :ppm)
46		217 S 219	3.01-3.11(2H, m), 3.20-3.33(4H, m), 4.98-5.12(2H, m), 7.11(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.15-7.50(4H, m), 8.40(1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.47(1H, dd, J=2.0, 7.6)
47		183 S 185	1.93(2H, dd, J=11.5, 14.0), 2.53(2H, d, J=14.0), 2.89(2H, d, J=12.6), 3.23(3H, s), 3.24(3H, s), 4.91(2H, dd, J=11.5, 12.6), 7.09(1H, dd, J=4.8, 7.8), 7.15-7.49(4H, m), 8.38(1H, dd, J=2.0, 4.8), 8.47(1H, dd, J=2.0, 7.8)
48		143 S 145	1.35(3H, t, J=7.2), 1.40(3H, t, J=7.2), 3.32(3H, s), 3.48(1H, dd, J=14.8, 14.8), 4.10-4.31(4H, m), 4.73(1H, dd, J=14.8, 14.8), 7.12(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.15-7.52(4H, m), 8.40(1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.46(1H, dd, J=2.0, 7.6)

【0035】

【表13】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

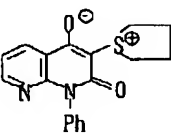
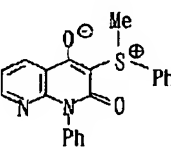
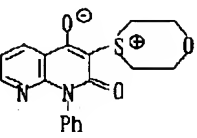
実施例	構 造	融 点 (°C)	N M R (δ:ppm)
49		75 78	1.30(3H, t, J=7.2), 3.26 (3H, s), 4.05(2H, d, J=16.2), 4.30(2H, q, J=7.2), 5.32 (2H, d, J=16.2), 7.1 2(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.1 8-7.50 (4H, m), 8.40(1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.47(1H, dd, J=2.0, 7.6)
50		129 131	1.22(3H, t, J=7.1), 4.21 (2H, q, J=7.1), 4.84(1H, d , J=16.2), 5.50(1H, d, J=1 6.2), 7.11(1H, dd, J=4.7, 7.8), 7.11-7.60(7H, m), 8.10(2H, d, J=7.1), 8.39 (1H, dd, J=2.0, 4.7), 8.48 (1H, dd, J=2.0, 7.8)
51		65 68	2.77(2H, t, J=7.6), 3.18 (3H, s), 3.41-3.55(1H, m) , 3.72(3H, s), 4.28-4.40 (1H, m), 7.12(1H, dd, J=4. 6, 7.6), 7.20-7.51(4H, m) , 8.40(1H, dd, J=2.0, 4.6) , 8.46(1H, dd, J=2.0, 7.6)

【0036】

【表14】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

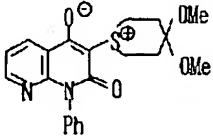
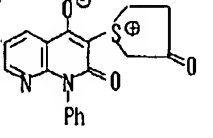
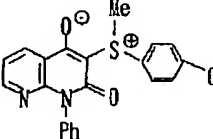
実施例	構 造	融 点 (°C)	N M R (δ:ppm)
52		235 } 238	2.01-2.19(2H, m), 2.70- 2.91(2H, m), 3.22-3.40 (2H, m), 3.75-3.91(2H, m) , 7.08(1H, dd, J=4.6, 7.6) , 7.21-7.58(5H, m), 8.39 (1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.48 (1H, dd, J=2.0, 7.6)
53		101 } 103	3.57(3H, s), 7.08(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.22-7.59 (8H, m), 7.98(1H, dd, J= 1.6, 7.9), 8.39(1H, dd, J= 2.0, 4.6), 8.48(1H, dd, J= 2.0, 7.6)
54		245 } 247	2.86(2H, d, J=12.0), 3.84 (2H, dd, J=12.0, 12.5), 4.37(2H, d, J=13.5), 4.97 (2H, dd, J=12.5, 13.5), 7.08(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.21-7.60(5H, m), 8.40 (1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.47 (1H, dd, J=2.0, 7.6)

【0037】

【表 1-5】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

実施例	構造	融点 (°C)	NMR (δ :ppm)
55		70 72	2.48-2.56(1H, m), 3.10-3.65(5H, m), 3.26(3H, s), 3.33(3H, s), 7.08(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.23-7.60(5H, m), 8.39(1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.47(1H, dd, J=2.0, 7.6)
56		182 184	2.30-2.79(2H, m), 3.31-3.50(1H, m), 3.52-3.73(1H, m), 3.80-3.97(2H, m), 7.10(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.21-7.60(5H, m), 8.39(1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.43(1H, dd, J=2.0, 7.6)
57		170 173	3.50(3H, s), 6.73(2H, d, J=8.9), 7.11(1H, dd, J=4.6, 7.8), 7.25-7.55(5H, m), 7.72(2H, d, J=8.9), 8.40(1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.48(1H, dd, J=2.0, 7.8), 10.01(1H, brs)

【0038】

【表16】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

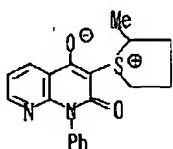
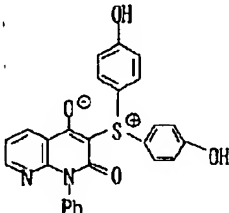
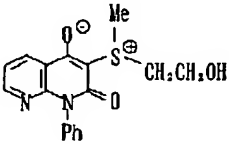
実施例	構 造	融 点 (°C)	N M R (δ: ppm)
58		188) 190	8.89-4.01(2H, m), 4.58-4.80(2H, m), 7.05(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.25(1H, brs), 7.41-7.58(8H, m), 8.00(2H, dd, J=1.4, 8.0), 8.37(1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.42(1H, dd, J=2.0, 7.6)
59		173) 175	2.63-2.81(2H, m), 3.27(3H, s), 3.60-3.71(1H, m), 4.02-4.14(1H, m), 7.20-7.33(3H, m), 7.43-7.60(3H, m), 8.33-8.45(2H, m), 12.71(1H, brs) [DMSO-d ₆]
60		168) 170	2.78(4H, t, J=7.2), 3.45-3.60(2H, m), 3.71(6H, s), 4.31-4.43(2H, m), 7.10(1H, dd, J=4.8, 7.6), 7.25-7.60(5H, m), 8.41(1H, dd, J=2.0, 4.8), 8.45(1H, dd, J=2.0, 7.6)
61		170) 172	5.43(1H, d, J=15.8), 5.53(1H, d, J=15.8), 7.25-7.83(9H, m), 7.98-8.09(2H, m), 8.39-8.48(2H, m), 13.90(1H, brs) [DMSO-d ₆]

【0039】

【表 17】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

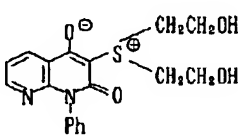
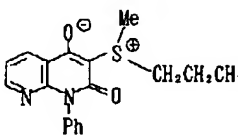
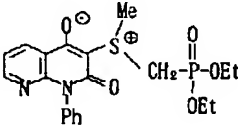
実施例	構 造	融 点 (°C)	N M R (δ : ppm)
62		204 206	1.55(3H, d, J=6.9), 1.69-1.89(1H, m), 2.15-2.30(1H, m), 2.65-2.77(1H, m), 2.80-2.98(1H, m), 3.30-3.45(1H, m), 3.80-3.93(1H, m), 4.50-4.68(1H, m), 7.08(1H, dd, J=4.9, 7.6), 7.23-7.60(5H, m), 8.39(1H, dd, J=2.0, 4.9), 8.48(1H, dd, J=2.0, 7.6)
63		203 205	6.85(2H, d, J=8.9), 7.07(1H, dd, J=4.4, 7.9), 7.23-7.51(5H, m), 7.56(2H, d, J=8.9), 8.37(1H, dd, J=2.0, 4.4), 8.44(1H, dd, J=2.0, 7.9), 9.80(2H, brs)
64		193 195	3.17(3H, s), 3.53-3.72(1H, m), 3.85-3.95(3H, m), 4.93(1H, brs), 7.09(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.26(2H, d, J=7.3), 7.41-7.60(3H, m), 8.40-8.49(2H, m)

【0040】

【表 18】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

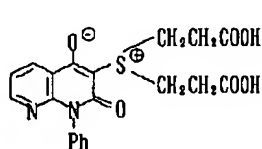
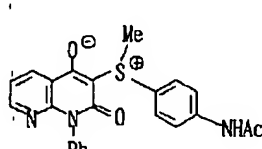
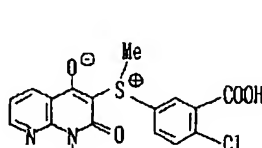
実施例	構造	融点 (°C)	NMR (δ:ppm)
65		180 5 182	3.56-3.80(6H, m), 3.91-4.03(2H, m), 5.05(2H, brs), 7.11-7.25(3H, m), 7.33-7.51(3H, m), 8.27-8.38(2H, m) [DMSO-d ₆]
66		197 5 199	1.89-2.03(2H, m), 3.11(3H, s), 3.38-3.50(1H, m), 3.55(1H, brs), 3.65-3.85(2H, m), 4.05-4.15(1H, m), 7.09(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.28(2H, d, J=7.2), 7.41-7.55(3H, m), 8.41(1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.45(1H, dd, J=2.0, 7.6)
67		145 5 147	1.34(3H, t, J=7.0), 1.39(3H, t, J=7.0), 3.32(3H, s), 3.46(1H, dd, J=14.8, 14.8), 4.15-4.32(4H, m), 4.75(1H, dd, J=14.8, 14.8), 7.09(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.28(2H, d, J=6.9), 7.41-7.59(3H, m), 8.40(1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.46(1H, dd, J=2.0, 7.6)

【0041】

【表19】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

実施例	構 造	融 点 (°C)	N M R (δ:ppm)
68		155 S 157	2.60-2.89(4H, m), 3.61-3.80(2H, m), 4.05-4.21(2H, m), 7.23-7.33(3H, m), 7.39-7.58(3H, m), 8.30-8.42(2H, m), 12.70(2H, brs) [DMSO-d ₆]
69		227 S 229	2.07(3H, s), 3.58(3H, s), 7.15-7.23(3H, m), 7.35-7.51(3H, m), 7.76(2H, d, J=8.9), 7.82(2H, d, J=8.9), 8.25-8.36(2H, m), 10.29(1H, s) [DMSO-d ₆]
70		232 S 235	3.65(3H, s), 7.15-7.28(3H, m), 7.31-7.50(3H, m), 7.78(1H, d, J=8.8), 7.98(1H, dd, J=2.2, 8.3), 8.20(1H, d, J=2.2), 8.30(1H, d, J=7.9), 8.34(1H, d, J=4.8), 13.91(1H, brs) [DMSO-d ₆]

【0042】

【表20】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

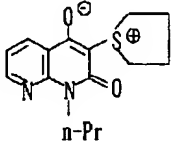
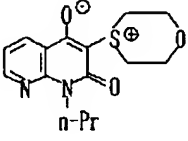
実施例	構 造	融 点 (°C)	N M R (δ : ppm)
71		198) 200	2.05-2.22(2H, m), 2.72-2.93(2H, m), 3.25-3.48(2H, m), 3.73-3.90(2H, m), 7.14(1H, dd, J=4.8, 7.8), 7.57-7.75(2H, m), 8.17-8.22(3H, m), 8.95(1H, dd, J=2.0, 4.9), 8.49(1H, dd, J=2.0, 7.8)
72		167) 169	1.42(3H, d, J=6.8), 1.52(3H, d, J=6.8), 3.12(3H, s), 4.51-4.63(1H, m), 7.15(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.64-7.73(2H, m), 8.21-8.33(2H, m), 8.36(1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.49(1H, dd, J=2.0, 7.6)
73		239) 241 (分解)	2.05-2.15(2H, m), 2.41(3H, s), 2.73-2.90(2H, m), 3.28-3.40(2H, m), 8.75-3.91(2H, m), 7.05-7.43(5H, m), 8.41(1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.47(1H, dd, J=2.0, 7.9)

【0043】

【表 21】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

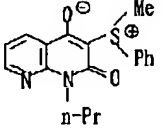
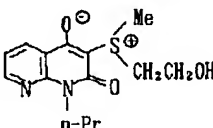
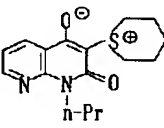
実施例	構造	融点 (°C)	NMR (δ:ppm)
74		196) 198	0.99(3H, t, J=7.6), 1.65-1.81(2H, m), 2.05-2.20(2H, m), 2.77-2.93(2H, m), 3.27-3.39(2H, m), 3.76-3.89(2H, m), 4.32(2H, t, J=7.6), 7.08(1H, dd, J=4.6, 7.6), 8.40(1H, dd, J=2.0, 7.6), 8.53 (1H, dd, J=2.0, 4.6)
75		167) 169	0.99(3H, t, J=7.6), 1.75-1.81(2H, m), 2.83(2H, d, J=12.0), 3.86(2H, dd, J=12.0, 12.5), 4.32(2H, t, J=7.6), 4.40(2H, d, J=13.5), 5.02(2H, dd, J=12.5, 13.5), 7.08(1H, dd, J=4.6, 7.6), 8.41(1H, dd, J=2.0, 7.6), 8.54(1H, dd, J=2.0, 4.6)

【0044】

【表22】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

実施例	構 造	融 点 (°C)	N M R (δ:ppm)
76		67 5 69	0.98(3H, t, J=7.6), 1.65-1.79(2H, m), 3.57(3H, s), 4.32(2H, t, J=7.6), 7.07(1H, dd, J=4.6, 7.9), 7.41-7.58(3H, m), 7.91(1H, dd, J=2.0, 5.3), 8.42(1H, dd, J=2.0, 7.9), 8.53(1H, dd, J=2.0, 4.6)
77		134 5 135	0.98(3H, t, J=7.6), 1.59-1.79(2H, m), 3.23(3H, s), 3.58-3.71(1H, m), 3.85-4.05(3H, m), 4.30(2H, t, J=7.6), 5.12(1H, brs), 7.08(1H, dd, J=4.6, 7.6), 8.37(1H, dd, J=2.0, 7.6), 8.55(1H, dd, J=2.0, 4.6)
78		144 5 145	0.99(3H, t, J=7.6), 1.55-1.95(6H, m), 2.20-2.32(2H, m), 2.91-3.01(2H, m), 4.31(2H, t, J=7.6), 4.70-4.85(2H, m), 7.08(1H, dd, J=4.6, 7.6), 8.41(1H, dd, J=2.0, 7.6), 8.53(1H, dd, J=2.0, 4.6)

【0045】

【表23】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

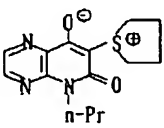
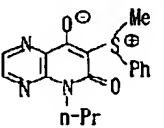
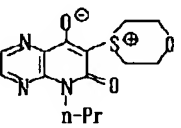
実施例	構 造	融 点 (°C)	N M R (δ: ppm)
79		224 S 226	1.95-2.15(2H, m), 2.57-2.78(2H, m), 3.40-3.65(2H, m), 7.09(1H, dd, J=4.7, 7.7), 8.16(1H, dd, J=1.8, 7.7), 8.48(1H, dd, J=1.8, 4.7), 10.90(1H, s) [DMSO-d ₆]
80		165 S 167	3.61(3H, s), 7.11(1H, dd, J=4.7, 7.7), 7.52-7.61(3H, m), 7.80-7.89(2H, m), 8.16(1H, dd, J=1.7, 7.7), 8.44(1H, dd, J=1.7, 4.7), 10.99(1H, s) [DMSO-d ₆]
81		195 S 196 (分解)	2.10-2.23(2H, m), 2.83-3.01(2H, m), 3.32-3.45(2H, m), 3.66(3H, s), 3.81-3.93(2H, m), 8.45(1H, d, J=2.8), 8.49(1H, d, J=2.3)
82		167 S 169 (分解)	3.62(3H, s), 3.65(3H, s), 7.45(3H, m), 8.00(2H, d, J=6.9), 8.45(1H, d, J=2.3), 8.48(1H, d, J=2.3)

【0046】

【表24】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

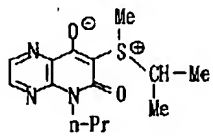
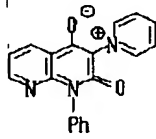
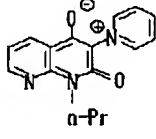
実施例	構造	融点 (°C)	NMR (δ:ppm)
83		148) 150	0.99(3H, t, J=7.4), 1.62-1.78(2H, m), 2.07-2.21(2H, m), 2.85-3.00(2H, m), 3.27-3.39(2H, m), 3.78-3.91(2H, m), 4.28(2H, t, J=7.6), 8.43(1H, d, J=2.3), 8.48(1H, d, J=2.3)
84		144) 145 (分解)	0.97(3H, t, J=7.4), 1.63-1.75(2H, m), 3.61(3H, s), 4.26(2H, t, J=7.6), 7.45-7.55(3H, m), 7.99(2H, d, J=7.8), 8.44(1H, d, J=2.1), 8.47(1H, d, J=2.1)
85		190) 192 (分解)	0.99(3H, t, J=7.4), 1.63-1.77(2H, m), 2.89(2H, d, J=12.0), 3.88(2H, dd, J=12.0, 12.5), 4.27(2H, t, J=7.6), 4.43(2H, d, J=13.5), 5.03(2H, dd, J=12.5, 13.5), 8.45(1H, d, J=2.3), 8.48(1H, d, J=2.3)

【0047】

【表25】

第 1 表 (続き)

Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、
n-Bu=n-ブチル基、Ac=アセチル基、Ph=フェニル基

実施例	構 造	融 点 (°C)	N M R (δ : ppm)
86		132 134	0.98(3H, t, J=7.4), 1.86 (3H, d, J=6.6), 1.52(3H, d , J=6.6), 1.63-1.78(2H, m), 3.14(3H, s), 4.29(2H, t, J=7.6), 4.61-4.75(1H, m), 8.45(1H, d, J=2.2), 8.48(1H, d, J=2.2)
87		246 248	7.17(1H, dd, J=4.6, 7.6), 7.22-7.50(5H, m), 8.09 (2H, dd, J=6.9, 7.3), 8.32 (1H, dd, J=2.0, 4.6), 8.41 (1H, dd, J=2.0, 7.6), 8.49 (1H, dd, J=7.3, 7.3), 8.97 (1H, d, J=6.9) [DMSO-d ₆]
88		195 197	1.02(3H, t, J=7.6), 1.73- 1.84(2H, m), 4.43(2H, t, J =7.6), 7.13(1H, dd, J=5.0 , 7.6), 7.84(2H, dd, J=6.9 , 7.6), 8.18(1H, dd, J=7.6 , 7.6), 8.57-8.60(2H, m), 8.99(1H, dd, J=1.3, 6.9)

【0048】〔薬理試験1〕本発明の化合物について、抗炎症作用の指標となるインターロイキン-1 (IL-1) 及び腫瘍壊死因子 (TNF) の産生抑制作用を測定した。即ち、チオグリコレート培地で誘導したマウス腹腔浸出マクロファージを定量採取し、供試化合物を1:1 DMSO-メタノールに溶解し、更にイーグルMEM培地 (日本製薬社製) で希釈した濃度 10^{-6} mol/l の液を加え、二酸化炭素中、37°Cで1時間インキュベートした。次に、リボポリサッカライド (ディフコ社製) を添加し、二酸化炭素中、37°Cで20時間インキュベートした後、培養上清を定量採取してIL-1及びTNFの量をそれぞれ以下の要領により測定した。

〈IL-1量の測定〉Biochemical and Biophysical Research Communication, 154 (3), 1189 (1988) に記載の方法に準じて以下の操作を行った。即ち、ヒト由来メラノーマ細胞 (A375S2細胞) 2×10^4 個 / [10% FBS (ハイクローン社製) + イーグルMEM (日本製薬社製) 培地 $100 \mu\text{l}$] に、上記

で採取した培養上清 (サンプル) を添加し、二酸化炭素中、37°Cで4日間インキュベートした後、培地を廃棄した。次に、付着細胞をニュートラルレッドで染色し、取込まれたニュートラルレッドによる吸光度を測定した。サンプルの代わりにIL-1の標準品を添加した場合の吸光度と比較することにより、サンプル中のIL-1量を求めた。

〈TNF量の測定〉臨床免疫、22 (suppl. 15), 78 (1990) に記載の方法に準じて以下の操作を行った。即ち、マウス線維芽細胞 (L929細胞) 6×10^4 個 / [10% FBS (ハイクローン社製) + イーグルMEM (日本製薬社製) 培地 $100 \mu\text{l}$] を二酸化炭素中、37°Cで2時間インキュベートした後、上記で採取した培養上清 (サンプル) 及びアクチノマイシンD添加MEM培地 $100 \mu\text{l}$ を加え、二酸化炭素中、37°Cで18時間インキュベートした後、培地を廃棄した。次に、付着細胞をクリスタルバイオレットで染色し、取込まれたクリスタルバイオレットによる吸光度を測定した。サンプルの代わりにTNFの標準品を添加し

た場合の吸光度を比較することにより、サンプル中のTNF量を求めた。また、供試化合物を含まない培地を加えたマウス腹腔浸出マクロファージについて、同様の操

作を行ってIL-1量及びTNF量を測定し、その値を対照として、供試化合物のIL-1及びTNFの産生抑制率を下式により求めた。

$$\text{産生抑制率} = \frac{\text{対照の値} - \text{供試化合物の値}}{\text{対照の値}} \times 100 (\%)$$

IL-1産生抑制率の結果を第2表に、TNF産生抑制率の結果を第3表にそれぞれ示す。

第 2 表

供試化合物（実施例No.）	IL-1産生抑制率（%）
9	81
13	52
17	89
18	83
20	88
24	50
31	74
32	77
33	77
34	63
37	94
38	100
41	100
44	61
74	54
76	79
78	72

【0050】

【表27】

第 3 表

供試化合物 (実施例No.)	TNF 産生抑制率 (%)
17	91
18	83
20	79
25	81
27	55
31	88
32	94
33	100
34	90
37	94
38	100
41	81
44	50
74	99
76	91
78	74

【0051】〔薬理試験2〕本発明の化合物について、抗炎症作用の指標となるホスホジエステラーゼⅣ (PDE-Ⅳ) の阻害活性を測定した。

〈PDE-Ⅳ溶液の調製〉エーテル麻酔下のラットを頸椎脱臼によって安楽死させた後、頸動脈を切断し放血した。脳を取り出し、Hopes緩衝液中で細かく切り刻み、細かくなった脳を3回Hopes緩衝液で洗浄した。ラット1匹あたり30mlのHopes緩衝液を加え、テフロンホモゲナイザーで脳細胞を均一化し、このホモジネートを更に氷冷下、超音波細胞破碎器で均質化した。次いで、このホモジネートを100000×g (4℃) で1時間遠心し、上清に最終濃度80%になるように硫酸アンモニウムを加え、蛋白質を沈殿させた。

蛋白質を遠心 (20000rpm, 4℃, 20分) で集め、Bis-Tris緩衝液2mlに溶解し、1500rpm (4℃) で10分遠心した。上清を0.45μmのフィルターで濾過し、Bis-Tris緩衝液で平衡化した1.6cm×70cmのSuperdex200pgカラムで精製 (溶出液…Bis-Tris緩衝液; 2ml/分) し、cAMP代謝活性を有し且つ該活性がロリプラム (rolipram; PDE-Ⅳ阻害剤) により阻害されるフラクションを集め、PDE-Ⅳ溶液とした。

【0052】

【表28】

*Hopes緩衝液

HEPES (4'-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニウムメタノール) (pH7.5)	25mM
EGTA (エチレンジアミン(2,2',2'',2'''-四酢酸))	5mM
EDTA (エチレンジアミン四酢酸)	5mM
2-メルカプトエタノール	4mM
ジイソプロピルフルオロホスフェート	1mM
フッ化α-トルエンシルホニル	1mM
ロイペプチン	10g/ml
フッ化ナトリウム	50mM
パナジン酸ナトリウム	1mM

*Bis-Tris緩衝液

Bis-Tris (pH6.9)	25mM
------------------	------

〈PDE-Ⅳ溶液の調製〉日高らの方法 [Biochem. Med., 10, 301 (1974)] に基づ

き、Tris-塩酸 (pH8.0) 50mM、塩化マグネシウム5mM、ウシ血清アルブミン0.1mg/m

1、cAMP 0.4 μ M及び [3 H] - cAMP 4 kBq の混合物中に上記で調製したPDE-IV溶液と供試化合物（各濃度）を加えて30℃で反応させ、PDE-IVの抑制をcAMP代謝の減少を測定することにより

求め、50%抑制する供試化合物の濃度（IC₅₀）を算出した。結果を第4表に示す。

【0053】

【表29】

第 4 表

供試化合物（実施例No）	PDE-IV阻害活性（IC ₅₀ ）
32	8.33×10^{-7}
33	7.50×10^{-8}
37	1.07×10^{-8}
38	1.05×10^{-8}
44	7.39×10^{-8}
78	7.75×10^{-8}

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

A61K 31/435

識別記号

AAK

ABC

ABE

ABF

31/495

ACD

ACV

ADA

庁内整理番号

F I

技術表示箇所